

明細書

プロスタグラジン含有製品

5 技術分野

本発明は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマー・アロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグラジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグラジン含有製品に関する。

背景技術

プロスタグラジンは、生理活性を有する物質であり、多数のプロスタグラジン誘導体が研究開発されている。眼科用途としては、例えば特許第2721414号公報、特開平2-108号公報および特開平11-71344号公報に緑内障や高眼圧症の治療薬として有用なプロスタグラジン誘導体が開示されている。

しかし、プロスタグラジン誘導体には、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性の性質を有するものがあり、この様な性質をもつプロスタグラジン誘導体を含有する水性液剤については、容器に対する吸着性や水に対する溶解性の問題を改善する必要がある。他方、点眼液などの水性液剤を保存する樹脂製容器の材質としては、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン6などが知られている。

特表2002-520368号公報には、プロスタグラジンと界面活性剤を含むプロスタグラジン製品は、ポリエチレン樹脂製容器に保存するよりもポリプロピレン樹脂製容器に保存する方がより安定化されることが開示され、また、国際公開第02/22106号パンフレットには、ポリプロピレンを含

有する樹脂製容器にプロスタグラニンを安定に保存できることが開示されている。特開2002-161037号公報の発明は、水性液剤にポリソルベート80やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などの非イオン性界面活性剤を配合することで、プロスタグラニン誘導体の水に対する溶解性および樹脂製容器に対する吸着性を改善するものであるが、水性液剤を保存する樹脂製容器自体については検討されていない。

発明の開示

容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体を含む水性液剤を安定に保存するために、樹脂製容器の材質に着眼して、水性液剤中の有効成分であるプロスタグラニン誘導体の含有率の低下を抑制することは重要な課題である。

そこで、本発明者は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体を含む水性液剤を保存するのに適した樹脂製容器の材質について鋭意研究を行ったところ、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、水性液剤中の該プロスタグラニン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できることを見出し、本発明に至った。

すなわち、本発明は、
20 (1) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロ

スタグラニン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグラニン含有製品
、
25 (2) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグラニンF2α誘導体またはその塩である前(1)記載のプロスタグラニン含有製品、

- (3) フッ素原子を分子内に有するプロスタグラニン F 2 α 誘導体が、ジフルオロプロスタグラニン F 2 α 誘導体である前(2)記載のプロスタグラニン含有製品、
- (4) ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート/ポリアリレート = 1 / 4 ~ 4 / 1 である前(1)記載のプロスタグラニン含有製品、
- (5) 水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする前(1)記載のプロスタグラニン含有製品、
- (6) 非イオン性界面活性剤がポリソルベート 80 またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 である前(5)記載のプロスタグラニン含有製品、
- (7) 水性液剤が点眼液である前(1)~(6)記載のプロスタグラニン含有製品、
- (8) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグラニン誘導体の含有率の低下を抑制する方法、
- (9) 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器、に関する。
- 20 本発明の対象となるプロスタグラニン誘導体は、容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグラニン誘導体(以下、「本プロスタグラニン誘導体」という。)であれば特に限定されないが、好ましくは、特開平 11-71344 または特開平 10-251225 に開示されているフッ素原子を分子内に有するプロスタグラニン F 2 α 誘導体が挙げられ、より好ましくは、特開平 11-71344 に開示されているジフルオロプロスタグラニン F 2 α 誘導体が挙げられ、特に好ましくは、特開平 11-71344 に開示されている 15 位に 2 個のフッ素原子を有するジフルオロプロスタグラニン F 2 α 誘導

体が挙げられる。特に好ましい具体例として、16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラシンF_{2α}、16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロー-13, 14-ジヒドロー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラシンF_{2α}、もしくはそれらのアルキルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。アルキルエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシリルエステルなどの低級アルキルエステルが挙げられる。

プロスタグラシン誘導体が容器に吸着しやすいとは、プロスタグラシン誘導体を水溶液にして容器に保存したとき、その含有率（含有率とは溶解させた本プロスタグラシンの量に対して、水溶液中に溶解して存在する量をいう。）が大きく低下することをいい、たとえば、本プロスタグラシン誘導体水溶液の濃度が、0.001%（%は特に記載しないかぎり、質量%を示す。以下同様。）の場合、60℃で1週間、ポリエチレン製容器またはポリプロピレン製容器に保存後、同化合物の10%以上が容器に吸着している状態をいう。

また、水に難溶性のプロスタグラシン誘導体とは、1gのプロスタグラシン誘導体を溶解するのに1000mL以上の水を要するものをいう（第十三改正 日本薬局方解説書 通則 A-51 (1996)）。

本発明において、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマー・アロイを用いて成形した樹脂製容器とは、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化することにより得られる樹脂製容器をいい、ポリマーアロイの手法としてはブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドなどが挙げられる。ポリエチレンテレフタレートは、エチレングリコールとテレフタル酸又はテレフタル酸ジエステルとの縮合物であり、また、ポリアリレートは、ビスフェノールAとテレフタル酸、イソフタル酸又はこれらのエ

ステルとの縮合物などである。本発明のポリエチレンテレフタレートおよびポリアリレートは、どのような縮合方法によって得られるものでもよい。

本発明のポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイは、ブロック共重合、グラフト共重合、ポリマーブレンドのいずれの手法によって得られるものでもよく、例えばポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの混合物にアルカリ金属塩、熱安定剤などの添加剤を加えて加熱することによって得ることができる。市販されているポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイとしては、例えばユニチカ社製のU-8000、U-8400Hなどが挙げられる。

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイ中の各成分の割合は、特に制限されないが、好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート=1／4～4／1であり、より好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート=1／3～3／1であり、さらに好ましくはポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート=1／2～2／1である。

ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートをポリマーアロイ化したものを成形加工することによって得られ、成形加工の手法としては、例えばインジェクションプローが挙げられる。容器の形状は限定されない。

本発明においては、水性液剤中に非イオン性界面活性剤を配合してもよく、非イオン性界面活性剤は、本プロスタグラジン誘導体の水溶性を向上させることによって水性液剤中における本プロスタグラジン誘導体の含有率の低下を抑制する。非イオン性界面活性剤の具体例としては、ポリソルベート80【ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート】、ポリソルベート60【ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート】、ポリソルベート40【ポリオキシエチレンソルビタンモノパル

ミテート】、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート、ポリソルベート 65 [ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート]などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10、ポリオキシエチレン 5 硬化ヒマシ油 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、
ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール [プルロニック F 68]、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール [プルロニック P 123]、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール [プルロニック P 85]、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール [プルロニック F 127]、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール [プルロニック L-44] などのポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸ポリオキシル 40、ショ糖脂肪酸エステルなどが挙げられ、好ましくは、ポリソルベート 80 [ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、ステアリン酸ポリオキシル 40 などが挙げられる。また、これらの非イオン性界面活性剤はそれ単独または 2 種以上を併せて使用できる。特に好ましい非イオン性界面活性剤としては、点眼液の添加物として汎用されるポリソルベート 20 [ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート] またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 が挙げられる。

本発明のプロスタグラニン含有製品は、本プロスタグラニンが水に溶解した状態で存在することが望ましく、本プロスタグラニンの配合量は、水性液剤の用途等を考慮して適宜選択すればよい。例えば点眼剤とする場合は、点眼液中の本プロスタグラニン誘導体の配合量（濃度）は、対象疾患や症状等に応じて適宜選択できるが、0.00005～0.05%が好ましい。また、

点眼液に非イオン性界面活性剤を配合する場合には、本プロスタグラジン誘導体の配合量に応じて非イオン性界面活性剤の配合量も適宜増減できるが、本プロスタグラジン誘導体の水溶性向上の観点から、非イオン性界面活性剤の濃度は、本プロスタグラジン誘導体の濃度の5倍以上に設定するのが好ましく、さらに水溶性を高める必要があるときには、10倍以上に設定することが特に好ましい。

本発明のプロスタグラジン含有製品が点眼剤であるときは、上記の非イオン性界面活性剤以外にエチレンジアミン四酢酸、ジブチルヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、グリセリン、プロピレングリコールなどの等張化剤、ホウ酸、ホウ砂、クエン酸、リン酸水素二ナトリウム、 ϵ -アミノカプロン酸などの緩衝剤、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどの防腐剤等の製剤的に許容される種々の添加物を配合することができる。本プロスタグラジン誘導体を含有する点眼液の調製方法は特別な手法や操作を要さず、汎用されている方法によって調製することができ、また、点眼液のpHは3~8、特に4~7とするのが好ましい。

後述する保存安定性試験の項で詳細に説明するが、本発明の水性液剤をポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存すれば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器およびポリエチレンテレフタレート製容器のいずれに保存する場合よりも、水性液剤中の本プロスタグラジン誘導体の含有率の低下を顕著に抑制できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、保存安定性試験（60°C、一週間）を実施して、本発明を詳しく説明するが、これは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[保存安定性試験]

(1) 点眼液の調製

本プロスタグランジン誘導体の代表例として、0.0015%の16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロー-17, 18, 19, 20
5 -テトラノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル（以下、本化合物という）を使用した。非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80）を用いて本化合物を精製水に溶解し、その後点眼液に通常用いられる浸透圧調整剤等を配合して、浸透圧が約1で、また、pHが約6の点眼液を得た。

(2) 樹脂製容器の製造

10 本発明の樹脂製容器は、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイ[U-8000(ユニチカ社製):ポリエチレンテレフタレート約45%, ポリアリレート約55%]をインジェクションプローにて成形加工して得た。また、比較のための樹脂製容器は、ポリエチレン[ペトロセン175K(東ソー社製), 低密度ポリエチレン], ポリプロピレン[J-225W(三井化学社製)]およびポリエチレンテレフタレート[PIFG5H(カネボウ合纖社製)]をそれぞれインジェクションプローにて成形加工して得た。容器は全て同形の点眼液用容器である。

(3) 試験方法

「(2) 樹脂製容器の製造」で得た各樹脂製容器に滅菌処理を施した後、「(20 1) 点眼液の調製」で得た点眼液を入れた。ついで、これらの試料をアルミ製の防湿袋に入れて、60℃で一週間保存後、高速液体クロマトグラフィーにて各樹脂製容器中の本化合物の含有率を測定した。これらの結果を表1に示す。なお、表中の実施例および比較例は各3例の平均値を示す。また、本化合物の含有率は、「(1) 点眼液の調製」で得た点眼液をガラス製容器に加え密封し、5℃で一週間保存した後の本化合物の含有率を基準(100%)として、求めた。

表 1

	容器の材質	本化合物の含有率 (%)
実施例 1	P E T / P A R *1	97.0
比較例 1	L D P E *2	83.1
比較例 2	P P *3	91.0
比較例 3	P E T *4	91.8

10 *1: U-8000 (ユニチカ社製)

*2: ペトロセン175K (東ソー社製)

*3: J-225W (三井化学社製)

*4: PIFG5H (カネボウ合纖社製)

(4) 考察

15 表1から明らかなように、本化合物をポリエチレンテレフタレートと
ポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存す
れば、ポリエチレン製容器、ポリプロピレン製容器、ポリエチレンテレ
フタレート製容器に保存する場合よりも本化合物の含有率が高く、保存
安定性に優れている。

20

産業上の利用可能性

本発明によれば、水性液剤中の有効成分であるプロスタグラジン誘
導体の含有率の低下を抑制し、これにより容器に吸着しやすく、且つ、
水に難溶性のプロスタグラジン誘導体を含む水性液剤を安定に保存す
25 ることができる。

請求の範囲

1. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制したプロスタグランジン含有製品。
2. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体が、フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F 2 α 誘導体またはその塩である請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。
3. フッ素原子を分子内に有するプロスタグランジン F 2 α 誘導体が、ジフルオロプロスタグランジン F 2 α 誘導体である請求項 2 記載のプロスタグランジン含有製品。
4. ポリマーアロイにおけるポリエチレンテレフタレートとポリアリレートの成分割合が、ポリエチレンテレフタレート／ポリアリレート = 1 / 4 ~ 4 / 1 である請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。
5. 水性液剤中に非イオン性界面活性剤を含有することを特徴とする請求項 1 記載のプロスタグランジン含有製品。
6. 非イオン性界面活性剤がポリソルベート 80 またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 である請求項 5 記載のプロスタグランジン含有製品。
7. 水性液剤が点眼液である請求項 1 ~ 6 記載のプロスタグランジン含有製品。
8. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を、ポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器に保存することにより、水性液剤

中の該プロスタグランジン誘導体の含有率の低下を抑制する方法。

9. 容器に吸着しやすく、且つ、水に難溶性のプロスタグランジン誘導体を含む水性液剤を保存するためのポリエチレンテレフタレートとポリアリレートのポリマーアロイを用いて成形した樹脂製容器。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K31/5575, 9/10, 47/32, A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/5575, 9/10, 47/32, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-161037 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 June, 2002 (04.06.02), Full text & WO 02/22131 A & EP 1321144 A & AU 2001/86210 A & US 2004/0097592 A	1-9
Y	JP 07-033650 A (Lion Corp.), 03 February, 1995 (03.02.95), Full text (Family: none)	1-9
Y	JP 2002-520368 A (Arukun Laboratories Inc.), 09 July, 2002 (09.07.02), Full text & WO 00/03736 A2	1-9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22 October, 2004 (22.10.04)Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011282

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-194861 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 August, 1987 (27.08.87), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 57-131242 A (Teijin Ltd.), 14 August, 1982 (14.08.82), Full text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K 31/5575, 9/10, 47/32, A61P 27/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K 31/5575, 9/10, 47/32, A61P 27/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-161037 A (参天製薬株式会社) 2002.06.04, 全文 &WO 02/22131 A &EP 1321144 A &AU 2001/86210 A &US 2004/0097592 A	1-9
Y	JP 07-033650 A (ライオン株式会社) 1995.02.03, 全文(ファミリーなし)	1-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22.10.2004	国際調査報告の発送日 09.11.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 八原 由美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451 4C 9261

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-520368 A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド) 2002. 07. 09, 全文 &WO 00/03736 A2	1-9
A	JP 62-194861 A (ロート製薬株式会社) 1987. 08. 27, 全文 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 57-131,242 A (帝人株式会社) 1982. 08. 14, 全文 (ファミリーなし)	1-9